


Available features

1 / 1 DWPI - Derwent World Patents Index - ?Thomson Derwent

1976-03997X [03] - 3,5-Substd-1,2,4-oxadiazoles prodn - from acylamidine or guanidine salts by N...

AN	1976-03997X [03]
TI	3,5-Substd-1,2,4-oxadiazoles prodn - from acylamidine or guanidine salts by N-halogenation then cyclising with base
DC	B03 C02 E13
PA	(BADI) BASF AG
NP	1
NC	1
PN	 DE2426878 A 19760108 DW1976-03 *
PR	1974DE-2426878 19740604
IC	C07D-271/06
AB	DE2426878 A Oxadiazoles of formula (I); are prepd. by reacting acylamidine salts (II) first with a hypohalite (III) MOX and secondly with a NH4 or alkali(ne earth) cpd. in presence of a solvent. In the formulae R1 and R2 are each H, aliphatic, cycloaliphatic araliphatic, aromatic or heterocyclic gps. or R3NH; R3= aliphatic or aromatic gp. and R2 may also be (R3)2N or R3O; X is halo and M is a cation esp. Na or K. (I) are inters. for dyes, pesticides, optical brighteners and pharmaceuticals, Some have insecticidal, fungicidal, herbicidal, antibacterial, anti-inflammatory, sedative, convulsive and coronary-dilating activity.
MC	CPI: B07-E04 B12-A01 B12-A02 B12-C08 B12-D04 B12-D07 B12-F02 B12-N02 B12-P05 C07-E04 C12-A01 C12-A02 C12-C08 C12-D04 C12-D07 C12-F02 C12-N02 C12-P05 E07-E04 E24-A03
UP	1976-03

BEST AVAILABLE COPY

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 271-06

⑩ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 24 26 878 A1

⑪

Offenlegungsschrift 24 26 878

⑫

Aktenzeichen:

P 24 26 878.8

⑬

Anmeldetag:

4. 6. 74

⑭

Offenlegungstag:

8. 1. 76

⑮

Unionspriorität:

⑯

⑰

⑱

—

⑲

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Oxadiazolen

⑳

Anmelder:

DASF AG, 6700 Ludwigshafen

㉑

Erfinder:

Zeeh, Bernd, Dipl.-Chem. Dr., 6700 Ludwigshafen;
Goetz, Norbert, Dipl.-Chem. Dr., 6712 Bobenheim

DT 24 26 878 A1

2426878

BASF Aktiengesellschaft

Unser Zeichen: O.Z. 30 576 WB/Be

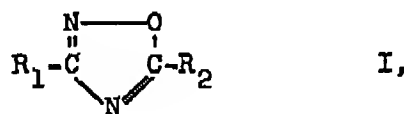
6700 Ludwigshafen, 27.5.1974

Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Oxadiazolen

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Oxadiazolen durch Umsetzung von Acylamidinen mit Hypohalogeniten und dann mit Alkali- oder Erdalkaliverbindungen.

Es ist aus Fortschritte der Chemischen Forschung, Band 4 (1964), Seiten 810 bis 829, bekannt, daß man 1,2,4-Oxadiazole aus Amidoximen, durch Cyclisierung von O-acylierten Oximen oder Carbonsäurederivaten von Oximen, durch die Umsetzung von Hydroxylamin mit N-acylierten Amidinen, Iminochloriden, Iminoäthern, Acylimidothiocarbonaten, Acyldicyandiamiden oder durch die Umsetzung von Amidoximen mit Säureamiden, Iminoäther-hydrochloriden oder β -Ketocarbonsäureestern herstellen kann. Alle diese Verfahren gehen von schwer zugänglichen oder unwirtschaftlichen Ausgangsstoffen aus; auch hydrolysiert eine große Zahl der Amidoxime leicht. Gerade im großtechnischen Maßstab sind die Verfahren mit Bezug auf einfachen, leicht regelbaren Betrieb, Ausbeute und Reinheit des Endstoffs unbefriedigend.

Es wurde nun gefunden, daß man 1,2,4-Oxadiazole der Formel



worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen, aromatischen, heterocyclischen Rest oder den Rest $\text{R}_3\text{-NH-}$, worin R_3 einen aliphatischen oder aromatischen Rest bedeutet, bezeichnen, darüber hinaus auch R_2 für den Rest $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \text{N} \\ \text{R}_3 \end{array}$ oder $\text{R}_3\text{O-}$, worin R_3 die vorgenannte Bedeutung

besitzt, stehen kann, vorteilhaft erhält, wenn man ein Hydro-
681/73

- 2 -

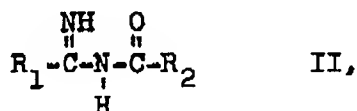
509882/0929

2426878

O.Z. 30 576

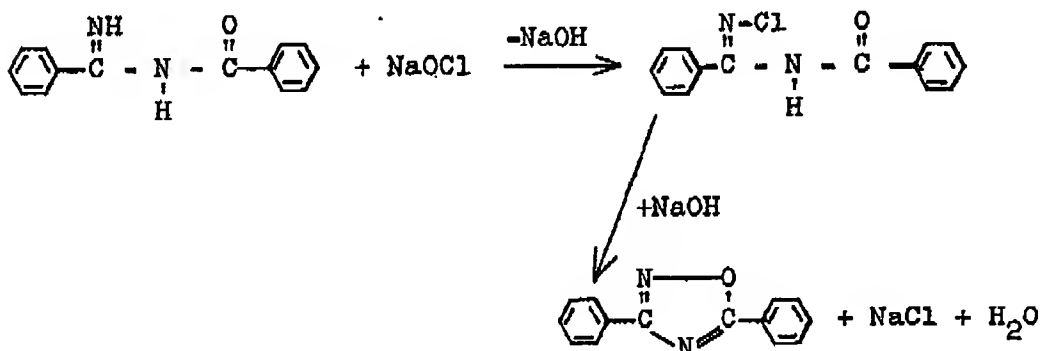
- 2 -

halogenid von Acylamidinen der Formel

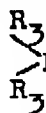


worin R_1 und R_2 die vorgenannte Bedeutung haben, in einem ersten Schritt mit einem Hypohalogenit und in einem zweiten Schritt mit einer Ammoniumverbindung, Alkaliverbindung oder Erdalkaliverbindung in Gegenwart eines Lösungsmittels umgesetzt.

Die Umsetzung kann für den Fall der Verwendung von Natriumhypochlorit und N-Benzoyl-benzoesäureamidin durch die folgenden Formeln wiedergegeben werden:



Bevorzugte Ausgangsstoffe II und dementsprechend bevorzugte Endstoffe I sind solche, in deren Formeln R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, einen Cyclopentylrest, einen Cyclohexylrest, einen Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Aralkenylrest mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der ein oder zwei Stickstoffatome oder ein Sauerstoffatom enthalten kann, oder den Rest $\text{R}_3\text{-NH-}$, worin R_3 einen Alkylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest bedeutet, bezeichnen, darüber hinaus auch R_2 für den Rest



oder $\text{R}_3\text{-O-}$, worin R_3 die vorgenannte bevorzugte

Bedeutung besitzt, stehen kann. Die vorgenannten Reste und

2426878

O.Z. 30 576

- 3 -

Ringe können noch durch unter den Reaktionsbedingungen inerte Gruppen und/oder Atome, z.B. Nitrogruppen, Dialkylaminogruppen mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, Cyangruppen, Alkylgruppen, oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, an aromatische Ringe gebundene Chloratome, Bromatome, Hydroxygruppen, Trifluormethylgruppen substituiert sein. Die Ausgangsstoffe II können durch z.B. Umsetzung von Amidinen oder Guanidinen mit entsprechenden Säurechloriden, Säureanhydriden oder Chlorkohlensäureestern hergestellt werden.

Es sind beispielsweise folgende Acylamidine als Ausgangsstoffe II geeignet: N-Acetyl-formamidin, -acetamidin, -benzamidin, -o-methyl-benzamidin, -p-chlor-benzamidin, -3,4-dichlor-benzamidin, -phenylguanidin, -o-chlorphenylguanidin, -m-chlorphenyl-guanidin, -p-chlorphenyl-guanidin, -3,5-dichlorphenyl-guanidin, -3,5-dichlor-4-methoxyphenyl-guanidin, -m-hydroxyphenyl-guanidin, -p-hydroxyphenyl-guanidin, -2,6-diäthylphenyl-guanidin, -2,6-dinitro-4-trifluormethylphenyl-guanidin, -2,4,5-trichlorphenyl-guanidin, -methyl-guanidin, -äthyl-guanidin, -1,1-diäthyl-guanidin, -isopropyl-guanidin, -cyclohexyl-carbonsäureamidin, -cyclopentylcarbonsäureamidin, -pyrrol-(2)-carbonsäureamidin, -pyrrolidin-(2)-carbonsäureamidin, -phenyl-acetamidin, -pyridin-(2)-carbonsäureamidin, -pyrazin-(2)-carbonsäureamidin, -piperidin-(2)-carbonsäureamidin, -imidazol-(2)-carbonsäureamidin, -imidazolidin-(2)-carbonsäureamidin, -furan-(2)-carbonsäureamidin, -p-methyl-benzamidin, -zimtsäureamidin; entsprechende N-Propionyl-, N-(Chlor-acetyl)-, N-(Carb-3-chlorphenoxy)-, N-(Dimethylaminoacetyl)-, N-(Dimethylaminopropionyl)-, N-(Cyanacetyl)-, N-(Diäthylaminoacetyl)-, N-Benzoyl-, N-Isopropylcarbonyl-, N-Butylcarbonyl-, N-Formyl-, N-Cyclohexylcarbonyl-, N-Styrylcarbonyl-, N-Phenylacetyl-, N-Pyrrol-(2)-carbonyl-, N-Pyrrolidin-(2)-carbonyl-, N-Pyridin-(2)-carbonyl-, N-Furan-(2)-carbonyl-, N-Piperidin-(2)-carbonyl-, N-Imidazol-(2)-carbonyl-, N-Pyrazin-(2)-carbonyl-, N-(N',N'-Dimethylcarbamoyl)-, N-(N',N'-Diäthylcarbamoyl)-, N-(N'-Methylcarbamoyl)-, N-(N',N'-Diphenylcarbamoyl)-, N-(N'-Phenylcarbamoyl)-, N-(Carb-methoxy)-, N-(Carbisopropoxy)-, N-(Carbphenoxy)-, N-(Carb-2,4-dichlorphenoxy)-Verbindungen.

- 4 -

509882/0929

2426878

- 4 -

O.Z. 30 576

Die Ausgangsstoffe II werden in Gestalt ihrer Hydrohalogenide, vorzugsweise ihrer Hydrochloride, umgesetzt. Als weitere Ausgangsstoffe verwendet man im ersten Schritt der Reaktion Hypohalogenite, in der Regel Hypochlorite und Hypobromite in wäßrigem Medium, in der Regel in Gestalt von entsprechenden wäßrigen, alkalischen Lösungen. Die wäßrigen Hypochloritlösungen enthalten im allgemeinen von 5 bis 15, vorzugsweise von 12 bis 14 Gew.% Hypohalogenit, vorzugsweise Hypochlorit, und können zusätzlich von 0,2 bis 2,5 Mol, vorzugsweise 1 bis 2,1 Mol Alkalihydroxid je Mol Hypohalogenit, vorzugsweise Hypochlorit, enthalten. Im Ausgangsgemisch beider Ausgangsstoffe kommen im allgemeinen Mengen von insgesamt 0,9 bis 1,5, vorzugsweise 0,95 bis 1,1 Mol Hypochlorit und zweckmäßig von insgesamt 0,2 bis 2,5 Mol, vorzugsweise 1 bis 2,1 Mol Alkalihydroxid (nicht eingerechnet das im Hypohalogenit enthaltene Alkali), bezogen auf 1 Mol Ausgangsstoff II, in Frage. Enthält die wäßrige Hypohalogenitlösung kein freies Alkalihydroxid, so werden am Anfang oder im Laufe der Umsetzung zweckmäßig von 0,2 bis 2, vorzugsweise 1 bis 2 Mol Alkalihydroxid pro Mol Hypohalogenit zugeführt. Bevorzugte Alkalihypohalogenite sind das Natrium- oder das Kaliumsalz.

Man kann die im ersten Schritt der Reaktion erhaltene N-Halogenverbindung des Ausgangsstoffs II aus dem Gemisch isolieren und in neuem Medium die Umsetzung mit der basischen Verbindung durchführen. In der Regel wird man aber beide Schritte einstufig und so die Cyclisierung unter Zusatz der Base durchführen. Im zweiten Schritt der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit der basischen Verbindung in einer Menge von weniger als dem 1,5-fachen, vorzugsweise dem 0,6- bis 1,4-fachen, insbesondere dem 0,9- bis 1,1-fachen Äquivalentgewicht, bezogen auf Ausgangsstoff II, umgesetzt. Vorteilhafte Alkali-, Ammonium- und Erdalkaliverbindungen sind die Hydroxide, Oxide, Carbonate, Bicarbonate, Salze schwacher bzw. mehrbasischer Säuren, Alkoholate von Calcium, Barium, Lithium und insbesondere Ammonium, Natrium und Kalium. Es kommen z.B. als basische Verbindungen in Frage: Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Lithiumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat, Calciumhydroxid, Bariumoxid, Bariumhydroxid,

- 5 -

509882/0929

2426878
O.Z. 30 576

- 5 -

Calciumcarbonat, Ammoniumhydroxid, Ammoniumcarbonat, Natriumacetat, -propionat, -Äthylenglykolat, -methylat, -äthylat, -tripropylenglykolat.

Die Reaktion wird in der Regel im ersten Schritt bei einer Temperatur von -20 bis $+50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von $+10$ bis $+30^{\circ}\text{C}$, im zweiten Schritt bei einer Temperatur von 0 bis 120°C , vorzugsweise von $+10$ bis $+70^{\circ}\text{C}$, unter vermindertem oder erhöhtem Druck oder vorzugsweise drucklos, kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt. Man verwendet als Lösungsmittel Wasser, gegebenenfalls auch Alkohole wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, tert.-Butanol, Äthylhexanol, Cyclohexanol; oder entsprechende Gemische. Das Lösungsmittel kommt im allgemeinen in einer Menge von 500 bis $5\,000$ Gewichtsprozent, bezogen auf Ausgangsstoff II, in Anwendung.

Die Reaktion kann wie folgt durchgeführt werden: Ein Gemisch des Hydrohalogenids von Ausgangsstoff II, Hypohalogenit, Wasser und gegebenenfalls organisches Lösungsmittel wird während 5 Minuten bis eine Stunde bei der Reaktionstemperatur des ersten Reaktionsschrittes gehalten. Dann setzt man im zweiten Schritt die basische Verbindung zu und hält das Gemisch während 15 Minuten bis 2 Stunden bei der Reaktionstemperatur des zweiten Reaktionsschrittes. Dann wird nach Abkühlen des Gemisches der Endstoff in üblicher Weise, z.B. durch Filtration, gegebenenfalls unter Einengen des Filtrats und erneuter Filtration, abgetrennt.

Die nach dem Verfahren der Erfindung herstellbaren Verbindungen sind wertvolle Ausgangsstoffe für die Herstellung von Farbstoffen, Schädlingsbekämpfungsmitteln, optischen Aufhellern und Pharmaceutica. Sie haben teilweise insektizide, fungizide und herbizide Eigenschaften sowie teilweise antibakterielle, entzündungshemmende, sedative, konvulsive und coronardilatatorische Wirkung (Fortschr. chem. Forsch. **4** (1964), 849 - 850). Die Verwendung von 1,2,4-Oxadiazolen als optische Aufheller wird in DOS 1 955 374 und DOS 1 958 778 beschrieben. Bezüglich weiterer Synthesemöglichkeiten wird auf die zum Stand der Technik genannte Literatur verwiesen.

- 6 -

509882/0929

2426878

O.Z. 30 576

- 6 -

Die in den folgenden Beispielen aufgeführten Teile bedeuten Gewichtsteile. Die Gewichtsteile verhalten sich zu den Volumenteilen wie Kilogramm zu Liter.

Beispiel 1

19,3 Teile 1-Phenyl-3-methoxycarbonyl-guanidin werden zur Überführung in das Hydrochlorid mit 100 Teilen 1-n HCl versetzt und in einem Gemisch aus 200 Teilen Methanol und 200 Teilen Wasser aufgenommen. Anschließend wird filtriert. Zu der klaren Lösung läßt man bei 20°C 53 Teile einer 14-gewichtsprozentigen wäßrigen Natriumhypochloritlösung zulaufen. Anschließend versetzt man das Reaktionsgemisch mit 11 Teilen Na_2CO_3 , die in 100 Teilen Wasser gelöst sind, und erhitzt dann die Reaktionsmischung auf Rückflußtemperatur (65°C), bis die Kontrollreaktion mit Kaliumjodid-Stärke-Papier negativ verläuft. Nach dem Erkalten werden die gebildeten Kristalle abgesaugt und getrocknet. Beim Einengen des Filtrats fallen nochmals Kristalle aus, die ebenfalls isoliert werden. Der Niederschlag (19 Teile) wird in Toluol umkristallisiert, wobei man 16 Teile (84 % der Theorie) 3-Phenylamino-5-methoxy-1,2,4-oxadiazol erhält. Fp 147°C.

Beispiel 2

56 Teile 1-(4'-Chlorphenyl)-3-methoxycarbonyl-guanidin werden in einem Gemisch aus 100 Teilen Methanol und 490 Teilen Wasser gelöst und mit 246 Teilen 1-n HCl versetzt. Das Gemisch wird filtriert. Zu dem Filtrat werden bei 15°C 131 Teile 14-gewichtsprozentige wäßrige Natriumhypochloritlösung und danach noch 26 Teile Na_2CO_3 (in 200 Teilen Wasser gelöst) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Rückflußtemperatur (65°C) erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und filtriert. Es werden insgesamt 52 Teile Rohprodukt erhalten, die beim Umkristallisieren mit Toluol 48 Teile (87 % der Theorie) reines 3-(4'-Chlorphenyl)-5-methoxy-1,2,4-oxadiazol ergeben. Fp 149°C.

- 7 -

503882/0929

2426878
O.Z. 30 576

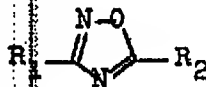
- 7 -

Beispiel 3

23 Teile 1-(2'-Chlorphenyl)-3-methoxycarbonyl-guanidin werden in einem Gemisch aus 300 Teilen Methanol und 200 Teilen Wasser gelöst. Zur Überführung in das Hydrochlorid werden 100 Teile 1-n HCl zugesetzt, das Gemisch wird filtriert. Bei 20°C werden zunächst 53 Teile einer 14-gewichtsprozentigen wässrigen Natriumhypochloritlösung und dann 55 Teile 20-gewichtsprozentige, wässrige Sodalösung zugeführt. Nach zweistündigem Erhitzen bei Rückflußtemperatur (65°C) wird auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtergut wird mit Toluol umkristallisiert. Es werden 19,5 Teile (85 % der Theorie) 3-(2'-Chlorphenyl)-5-methoxy-1,2,4-oxadiazol erhalten. Fp 93°C.

Beispiele 4 bis 20














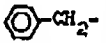
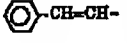






Analog Beispiel 1 werden 1,2,4-Oxadiazole der Formel



hergestellt. Einzelheiten der Umsetzung sind in folgender Tabelle angegeben:

0.2. 2426878
30576

- 9 -
8.
Tabelle

Beispiel	Teile Ausgangs- stoff II	R ₁	R ₂	Ausbeute in % der Theorie (bezogen auf umgesetzten Ausgangs- stoff II)	Fp (Kp)
4	23			82	110°C
5	"	CH ₃ -		56	57°C
6	"		CH ₂ C-	73	39°C
7	"		CH ₃ O-	76	116°C
8	"			85	114°C
9	"			87	118°C
10	"		(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -	73	Kp 121°C (0,2 Torr)
11	"		(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -	72	160°C (in Ge- stalt des Hydrochlorids)
12	"	CH ₃ - 	CH ₃ O-	85	101°C
13	"	CH ₃ - 	NO-CH ₂ -	81	72°C
14	"	 -CH ₂ -	CH ₃ O-	76	113°C
15	"	 -CH=CH-	CH ₃ -	72	78°C
16	"	Cl-CH ₂ -CH ₂ -		63	Kp 116-118°C (0,2 Torr)
17	"	Cl- 	(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ -	71	Kp 137°C (0,8 Torr)
18	"		CH ₃ -	75	117°C
19	"			86	140°C
20	"	Cl- 	CH ₃ O-	88	135°C

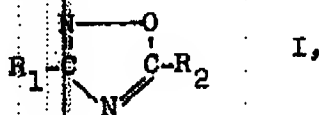
- 9 -

509882/0929

2426878
o.z. 30 576

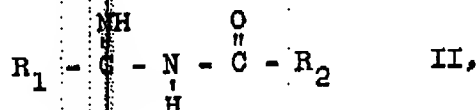
Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Oxadiazolen der Formel



worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen, aromatischen, heterocyclischen Rest oder den Rest $\text{R}_3\text{-NH-}$, worin R_3 einen aliphatischen oder aromatischen Rest bedeutet, bezeichnen, darüber hinaus auch R_2 für den Rest $\text{R}_3\text{-N-}$ oder $\text{R}_3\text{-O-}$, worin R_3 die vorgenannte Bedeutung besitzt,

stehen kann, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Hydrohalogenid von Acylamidinen der Formel



worin R_1 und R_2 die vorgenannte Bedeutung haben, in einem ersten Schritt mit einem Hydrohalogenit und in einem zweiten Schritt mit einer Ammoniumverbindung, Alkaliverbindung oder Erdalkaliverbindung in Gegenwart eines Lösungsmittels umgesetzt.

BASF Aktiengesellschaft

16

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.